

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-026675

(43)Date of publication of application : 29.01.2004

(51)Int.Cl.

A61K 9/30

A61K 9/32

A61K 9/36

(21)Application number : 2002-182118

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 21.06.2002

(72)Inventor : KIZU NORIO  
YOSHIKAWA MASARU  
OGASAWARA SHIGEO

(54) PARTICLE FOR CHEWABLE TYPE MEDICINAL PREPARATION, CHEWABLE TYPE MEDICINAL PREPARATION USING THE SAME, AND METHOD FOR SUPPRESSING UNPLEASANT TASTE OF THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a chewable type medicinal preparation having excellent rapid action properties, suppressed bitterness of a drug and excellent administrability thereof.

SOLUTION: Particles for the chewable type medicinal preparation are drug particles coated with (1) a film containing a water-insoluble polymer and a water-soluble compound as an inner layer and (2) a film containing a water-soluble polymer having  $\leq 50$  mPas absolute viscosity in a Newtonian liquid of a 5% (wt./vol.%) aqueous solution at 20° C and having  $\leq 30$  mm<sup>2</sup>/s kinematic viscosity in a non-Newtonian liquid as an outer layer.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-26675

(P2004-26675A)

(43) 公開日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K 9/30

A61K 9/32

A61K 9/36

F I

A61K 9/30

A61K 9/32

A61K 9/36

テーマコード(参考)

4C076

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号

特願2002-182118(P2002-182118)

(22) 出願日

平成14年6月21日(2002.6.21)

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 木津 典生

東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 吉川 勝

東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 小笠原 榮男

東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 小笠原 榮男

東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA42 AA49 BB01 DD38 DD65

DD67 EE06 EE07 EE16 EE30

EE31 EE32 EE33 FF33 FF52

(54) 【発明の名称】 咀嚼型医薬製剤用粒子、それを使用した咀嚼型医薬製剤、及び咀嚼型医薬製剤の不快感抑制方法

(57) 【要約】

【課題】本発明は、速効性に優れ、しかも薬物の苦味や酸味が抑制され服用性に優れた咀嚼型医薬製剤を提供することを目的とする。

【解決手段】(1) 内層として水不溶性高分子化合物及び水溶性化合物を含有する皮膜

(2) 外層として20℃における5%(W/V%)水溶液の粘度が

ニュートン液体においては絶対粘度が50mPa・s以下、

非ニュートン液体においては動粘度が30mm<sup>2</sup>/s以下

である水溶性高分子化合物を含有する皮膜

で被覆された薬物粒子であることを特徴とする、咀嚼型医薬製剤用粒子。

とする。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(1) 内層として水不溶性高分子化合物及び水溶性化合物を含有する皮膜

(2) 外層として 20℃における 5% (W/V%) 水溶液の粘度が

ニュートン液体においては絶対粘度が 50 mPa・s 以下、

非ニュートン液体においては動粘度が 30 mm<sup>2</sup>/s 以下、

ある水溶性高分子化合物を含有する皮膜

で被覆された薬物粒子であることを特徴とする、咀嚼型医薬製剤用粒子。

## 【請求項 2】

外層皮膜量が、内層被覆粒子の質量の 5～15% 量であることを特徴とする、請求項 1 に記載の咀嚼型医薬製剤用粒子。

10

## 【請求項 3】

請求項 1 または 2 の咀嚼型医薬製剤用粒子を使用することを特徴とする、咀嚼型医薬製剤

。

## 【請求項 4】

薬物粒子（核粒子）に、

(1) 内層として水不溶性高分子化合物及び水溶性高分子化合物を含有する皮膜

(2) 外層として 20℃における 5% (W/V%) 水溶液の粘度が

ニュートン液体においては絶対粘度が 50 mPa・s 以下、

非ニュートン液体においては動粘度が 30 mm<sup>2</sup>/s 以下

20

である水溶性高分子化合物を含有する皮膜

の多層被覆を施すことを特徴とする、咀嚼型医薬製剤の薬物の苦味または酸味抑制方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明が属する技術分野】

本発明は、口中で咀嚼し崩壊させて服用するための医薬製剤（咀嚼錠）に関する。

## 【0002】

## 【従来技術】

咀嚼して固形製剤を噛み砕き服用する咀嚼型医薬製剤は、服用に際し水を要せず、また一定の大きさを有する錠剤を飲みこむ場合の不快感がないという利点を有し、また噛み砕いて服用するため通常の錠剤よりも薬物の放出が早く、解熱鎮痛剤や胃腸薬、鼻炎用薬、抗アレルギー薬など即効性を期待される医薬品において近年注目される剤型である。しかし、咀嚼錠は崩壊した製剤が一定時間口内に留まり通常の錠剤服用よりも味覚を強く刺激するため、薬物の酸味や苦味などの不快味を抑制することが大きな課題となる。

30

従来、医薬内服製剤の薬物による不快味を抑制する手法として、甘味料や香料で味をマスキングする方法、製剤を糖衣したりフィルムコーティングする方法などが知られている。甘味料や香料によるマスキングは有効な不快味の抑制手段ではあるが、マスキング可能な香料は限定されるため自由な香味を付与することは困難である。さらに咀嚼型製剤においては、多量のマスキング剤を要するため香味が強くなり、服用感は必ずしも良好ではない。製剤を糖衣やフィルムでコーティングする方法は、単に水で飲みこむ通常の服用では有効であるが、咀嚼錠などの咀嚼型製剤においては口中で製剤が崩壊し薬物が露出するため、不快味を抑制できない。

40

咀嚼錠の不快味を抑制する技術として、特開平 6-219939 にはセルロースアセテートなどとポリビニルピロリドンで圧縮被覆加工された回転造粒物を咀嚼錠に使用方法が開示されている。特開 2002-87952 号公報には薬物粒子に腸溶性ポリマーと不溶性膜形成性ポリマーを有する被覆を施す方法が開示されている。特開平 11-349473 号には苦味を有する薬物核粒子に低融点物質と低分子量水溶性物質からなる被覆剤で被覆する方法が開示されている。特開 2000-273037 号公報には、苦味を有する薬物と水不溶性化合物を被覆剤溶液で練合した薬物粒子を使用し錠剤とする方法が開示されている。上記技術はある程度の不快味抑制効果を有するが、各被覆粒子を使用して打錠

50

時に被覆物が破損したり咀嚼の際に若干の剥離があり、抑制効果は必ずしも十分ではない。

特開平2-53721号公報には、不溶性高分子で被覆された被覆顆粒に更に水溶性高分子または酸可溶性高分子でコートされた顆粒を含む、被覆顆粒の皮膜の破壊を防止した錠剤が開示されている。この錠剤は薬物の放出性をコントロールする目的で薬物核粒子に被覆を施す技術であり、徐放性を期待する錠剤には有効であるが、速効性を期待する咀嚼錠においては必ずしも有効ではない。

したがって、速効性に優れしかも薬物の不快味を抑制した咀嚼型医薬製剤が望まれていた。

#### 【0003】

10

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、速効性に優れ、しかも薬物の苦味や酸味が抑制され服用性に優れた咀嚼型医薬製剤を提供する。

#### 【0004】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、検討の結果、苦味や酸味などの不快な味を有する薬物粒子に、エチルセルロースなどの水不溶性高分子化合物及び水溶性化合物を含有する皮膜と特定の粘度物性を有する水溶性高分子化合物の皮膜の多層被覆を施すことによって、前記課題を解決することを見出し、本発明を完成した。

#### 【0005】

20

即ち本発明は

<1> (1) 内層として水不溶性高分子化合物及び水溶性化合物を含有する皮膜 (2) 外層として20℃における5% (W/V%) 水溶液の粘度がニュートン液体においては絶対粘度が50 mPa・s以下、非ニュートン液体においては動粘度が30 mm<sup>2</sup>/s以下である水溶性高分子化合物を含有する皮膜で被覆された薬物粒子であることを特徴とする、咀嚼型医薬製剤用粒子を提供する。さらに本発明は、

#### 【0006】

<2> 外層皮膜量が、核粒子内層被覆粒子質量の5～15%量であることを特徴とする、請求項1に記載の咀嚼型医薬製剤用粒子。 30

<3> <1>または<2>の咀嚼型医薬製剤用粒子を使用することを特徴とする、咀嚼型医薬製剤

<4> 薬物粒子粉体に、

(1) 内層として水不溶性高分子化合物及び水溶性化合物

(2) 外層として20℃における5% (W/V%) 水溶液の粘度が

ニュートン液体においては絶対粘度が50 mPa・s以下、

非ニュートン液体においては動粘度が30 mm<sup>2</sup>/s以下

である水溶性高分子化合物

の多層被覆を施すことを特徴とする、咀嚼型医薬製剤の薬物の苦味または酸味抑制方法。 40

以下に、本発明を詳細に説明する。

#### 【0007】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の咀嚼型医薬製剤用粒子に使用する核粒子は、薬物粒子そのものあるいは造粒物の何れも使用することができる。

例えばアスピリン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、エテンザミド、フェナセチン、メフェナム酸、アンチピリン、フェニルブタゾン、スルピリン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、エビリゾール、塩酸チアラミド、インドメタシン、ペンタゾシン、サリチル酸コリン、サリチル酸ナトリウム、アルミノ 50

プロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、塩酸チノリジン、アセメタシン、グラフェニン、メシル酸ジメトチアジン、ピロキシカム、サリチルアミド、塩化アセチルコリン、酒石酸アリメマジン、塩酸シプロヘプタジン、ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、ヒベンズ酸チペピジン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、臭化水素酸デキストロメトルファン、塩酸ブロムヘキシシン、クエン酸ベントキシベリン、テオフィリン、アミノフィリン、塩酸エフェドリン、塩酸エピネフリン、硫酸サルブタモール、塩酸トリメトキノール、塩酸プロカテロール、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、グアイフェネシン、トラネキサム酸、無水カフェイン、カフェイン、塩化リゾチーム、制酸剤（例：合成ヒドロタルサイト、炭酸水素ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル等、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミナ・マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物）などがあげられる。

10

#### 【0008】

造粒物とする場合は、賦形剤や結合剤と共に公知の方法で造粒された粒子を使用することが出来る。

核粒子の平均粒径は、好ましくは $100 \sim 500 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $150 \sim 450 \mu\text{m}$ 、特に好ましくは $150 \sim 300 \mu\text{m}$ である。この範囲とすると、苦味マスキングのためのコーティング効率が良好で、口中でのざらつきも少なくなるため好ましい。また、粒度分布は狭い方が好ましい。

20

#### 【0009】

上記核粒子に、内層として水不溶性高分子化合物及び水溶性化合物を含有する皮膜、外層として $20^\circ\text{C}$ における $5\%$ （ $\text{W/V}\%$ ）水溶液の粘度がニュートン液体においては絶対粘度が $50 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下、非ニュートン液体においては動粘度が $30 \text{ mm}^2/\text{s}$ 以下である水溶性高分子化合物を含有する皮膜で被覆し、本発明の咀嚼型医薬製剤用粒子を得る。

#### 【0010】

内層被覆に使用する水不溶性高分子化合物としては、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、スクシネート、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、などがあげられる。これらの中で、 $\text{pH} 5$ 以下で溶解する胃溶性高分子化合物が好ましい。特に好ましい水不溶性高分子化合物は、エチルセルロースである。

30

#### 【0011】

水溶性化合物としては、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、プルラン等の水溶性高分子化合物；マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、キシリトールなどの糖アルコール；ショ糖、麦芽糖、グルコース、ラクトースなどの糖類；トリアセチンなどの可塑剤があげられる。最も好ましい水溶性物質は糖アルコールである。

40

#### 【0012】

内層被覆剤の水不溶性高分子化合物と水溶性化合物の含有比は、好ましくは水不溶性高分子化合物／水溶性化合物 $= 100/1 \sim 100/60$ 、より好ましくは $100/30 \sim 100/50$ である。内層被覆の皮膜量は、好ましくは核粒子質量の $5 \sim 40\%$ 、より好ましくは $5 \sim 15\%$ とする。この範囲で、不快味抑制と共に薬物の溶出性が損なわれず好ましい。

#### 【0013】

内層被覆は、例えば上記水不溶性高分子化合物と水溶性化合物を含有する溶液または分散

50

液を、転動流動型コーティング装置（（株）パウレック製マルチプレックス）や流動層型コーティング装置（フロイント産業（株）製フローコーター）を用いて核粒子に噴霧して行うことができる。

【0014】

外層被覆剤は、20℃における5%（W/V%）水溶液の粘度が

（1）ニュートン液体においては絶対粘度が50 mPa・s以下、好ましくは30 mPa・s以下、

（2）非ニュートン液体においては動粘度が30 mm<sup>2</sup>/s以下

である水溶性高分子化合物を含有する。前記水溶性高分子化合物は、水溶性で比較的粘着性が低いものが好ましい。具体的には、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、プルラン等の水溶性高分子化合物の中で、比較的分子量が低い高分子あるいは置換度が低いセルロース、ケン化度が高いポリビニルアルコールなどがあげられる。

【0015】

たとえば、メチルセルロースの場合は信越化学工業（株）製メトロースSM-15、SM-4などがあげられる。また、ポリビニルアルコールの場合は日本合成化学工業（株）製ゴーセノールNL-05、AL-06、GL-05、EG-05、GL-03、KL-03などがあげられる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの場合は、信越化学工業（株）製TC-5 MW、Eなどがあげられる。

【0016】

外層被覆剤には、水溶性高分子化合物の他に、可塑剤、付着防止剤、甘味料、酸味料などを含有することができる。例えば、可塑剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどの多価アルコール；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤；などがあげられる。配合する場合には、可塑剤の含有量は、外層被覆剤全量中、好ましくは30質量%以下、より好ましくは20質量%以下とする。

また、付着防止剤としては、タルク等があげられ、これを高分子に対して30質量%以下、好ましくは0.1～30質量%含有すると、粘着性が出た場合には、被覆行程で粒子同士が接着し造粒されることを防止できるため好ましい。高感度甘味剤としてはサッカリン、アスパルテム、サッカリンナトリウム、などを含有できる。酸味料としては、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸などを含有できる。

【0017】

外層被覆の被膜量は、好ましくは内層被覆粒子（核粒子＋内層皮膜）質量の5～40%量、より好ましくは5～15%量とする。この範囲で、不快味抑制と共に薬物の溶出性が損なわれず好ましい。被覆量が多いと、薬物が徐放性となり鎮痛剤等に必要な即効性が損なわれたり、咀嚼時に口中でザラツキ感が出て、服用感を損なう問題が生じる。

【0018】

外層被覆は、例えば外層被覆成分を含有する溶液を、転動流動型コーティング装置（（株）パウレック製マルチプレックス）や流動層型コーティング装置（フロイント産業（株）製フローコーター）を用いて上記被覆粒子に噴霧すればよい。

【0019】

上記本発明の咀嚼型医薬製剤用粒子は、他の成分とともに、錠剤等の剤型に製剤化される。

咀嚼錠とする場合は、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、糖類、糖アルコール類等の賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルファー化デンプン、デキストリン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル等の滑沢剤；カルメロース、カルメロースナトリウム、コーンスターチ、バレイショデンプン、クロスボイドン、クロスカルメロースナトリウム、等の崩壊剤；メントール、リモネン、その他各種フレーバー等の香料；酸化チタン、酸化亜鉛、タール

10

20

30

40

50

色素、天然色素 等の色素、などを含有することができる。

【0020】

本発明の咀嚼型医薬製剤用粒子は、咀嚼錠中、5～80質量%含有することが好ましい。

咀嚼錠は、例えば上記錠剤成分を混合して、打錠機を用いて打錠し製造することができる。打錠圧は打錠機により条件が異なるが、錠剤の硬度が1～6kgf、特に2～5kgfとなるように打錠することが好ましい。この範囲で、咀嚼により容易に崩壊し、しかも割れなどの強度面のの問題がない咀嚼錠とすることができる。

【0021】

【発明の効果】

本発明によれば、水不溶性高分子と水溶性物質を含む皮膜で溶出速度を低下させずに薬物を被覆（内層）し、さらに特定の物性を有する水溶性高分子化合物を含有する皮膜で薄く被覆（外層）することにより、打錠による衝撃によっても不快味抑制効果が得られる咀嚼錠を得ることができる。

【0022】

【実施例】

本発明を、実施例により説明する。

<咀嚼錠用粒子の製造>

平均粒径300 $\mu$ mのアセトアミノフェン粒子500gに、表1に示すA1～A5の内層被覆剤含有液を、転動流動コーティング装置を用いて噴霧した。十分乾いてから、表2に示すB1～B3の外層被覆剤含有液を、転動流動コーティング装置を用いて噴霧し乾燥させ、表3に示す本発明の咀嚼型製剤用粒子を得た。なお、表3中のコーティング率は、水を除く被覆剤成分量（A1）としてのコーティング量を示す。

<咀嚼錠の製造>

表3の各咀嚼型製剤用アセトアミノフェン粒子（500 $\mu$ mの篩通過分：平均粒径300 $\mu$ m）800g、乳糖400g、結晶セルロース200g、コーンスターチ100g、ステアリン酸マグネシウム65g（計1565g）を混合し、混合粉体を打錠機に導入して打錠圧800kgで打錠した。得られた錠剤（391.25g/錠）の錠剤強度はいずれも2～5kgfの範囲で、咀嚼可能な錠剤であった。これらの咀嚼錠に対し、アセトアミノフェンの苦味抑制について評価し、表3に示した。

【0023】

<苦味の評価>

評点（口中で噛み砕いて30秒後）

4：非常に苦い

3：苦い

2：少し苦い

1：僅かに苦い

0：苦くない

【0024】

【表1】

10

20

30

表1：内層被覆剤組成	A 1	A 2	A 3	A 4	A 5
アクアコート固形分	10	12	16		
オイドラギットL30D-55固形分				15	15
トリアセチン	2.5	3	4	1.5	
マンニトール	5				
HPMC (TC-5E)		1.5			
マクロゴール400					1.5
タルク				4.5	4.5
水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
合計	100	100	100	100	100
皮膜成分濃度(%)	17.5	16.5	20	21	21

アクアコート：エチルセルロース水分散液、固形分30%、ECD-30、FMC社製、旭化成㈱販売  
 オイドラギットL30D-55：メタクリ酸7メチル2ヒドロキシエチル水分散液、固形分30%、レーム社製、株式会社口商販売  
 HPMC (TC-5E)：ヒドロキシプロピルメチルセルロース、TC-5E、信越化学工業㈱製

10

【0025】

【表2】

表2：外層被覆剤組成	B 1	B 2	B 3
ポリビニルアルコール	7		
メチルセルロース		7	6.5
HPMC (TC-5E)			
プロピレングリコール		1.75	
グリセリン	1.75		
水	バランス	バランス	バランス
合計	100	100	100
皮膜成分濃度(%)	8.75	8.75	6.5

ポリビニルアルコール：ゴーセノール、EG-06、日本合成化学工業㈱製  
 メチルセルロース：メトロース、SM-4、信越化学工業㈱製  
 HPMC (TC-5E)：ヒドロキシプロピルメチルセルロース、TC-5E、信越化学工業㈱製

20

【0026】

【表3】

表3：咀嚼錠用粒子	実施例					比較例		
	1	2	3	4	5	1	2	2
内層被覆剤	A 1	A 2	A 3	A 4	A 5	A 1	A 5	なし
内層コーティング率(%)	10	10	10	12	8	10	8	なし
外層被覆剤	B 3	B 2	B 1	B 3	B 2	なし	なし	B 3
外層コーティング率(%)	10	7.5	9	10	12.5	なし	なし	15
全コーティング率(%)	21.0%	18.3%	19.9%	23.2%	21.5%	10.0%	8.0%	15.0%
咀嚼錠の味覚評価	0	0	0	0	0	2	2	3

30

【0027】

なお、実施例1～5のアセトアミノフェンの30分後の薬物の溶出性について、日本薬局方・溶出試験法・第2法（パドル法：500mL、50rpm）に基づき、吸光度計を用いて測定した。実施例1～5の咀嚼錠の溶出率は、各々92.3%、90.3%、87.4%、91.3%、95.8%で、良好な値を得た。